



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: ÚLTIMOS AVANCES.



Marta González Rodríguez.



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Esclerosis múltiple: últimos avances

Revisión bibliográfica

Marta González Rodríguez

Tutora: Livia Carrascal Moreno

Departamento de Fisiología

En Sevilla, Facultad de Farmacia, 2-6 de Julio de 2018

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune y degenerativa que destruye la mielina de las neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC). Afecta a un 0,1 % de la población mundial, aunque de manera irregular y predomina en el sexo femenino. Su etiología no está del todo clara, aunque se piensa que consiste en la interacción de varios factores, entre los que se encuentra el genético y el ambiental. De la misma manera su patogenia no se conoce totalmente, pero sí que se sabe que los linfocitos B y T tienen un importante papel en la inflamación y desmielinización características de la enfermedad. Las lesiones de la EM se manifiestan como placas de desmielinización, en las que se encuentran agrupados los axones dañados. La EM puede manifestarse de 4 formas diferentes, siendo la más común la forma remitente- recurrente. El daño fisiológico en la mielina se presenta a través de unos signos y síntomas que son bastante diversos y que afectan principalmente a la capacidad motora de una persona, y entre los que se encuentran el déficit cognitivo, la fatiga y el entumecimiento de los miembros. Debido a la gran discapacidad que produce la enfermedad en las personas que la padecen se ha intentado a lo largo de los años y se sigue intentando hoy en día, encontrar un tratamiento eficaz para eliminar la enfermedad y revertir sus efectos, si bien a día de hoy no se ha conseguido. Por todo esto es importante seguir investigando acerca del origen y de los mecanismos que producen la enfermedad y así poder encontrar nuevas terapias y tratamientos que ayuden a prevenir o a curar la EM.

Palabras claves: esclerosis múltiple, desmielinización, tratamientos, patogenia, no farmacológicos.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIALES Y MÉTODOS	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
4.1. Epidemiología.	8
4.2. Clasificación de la EM.	10
4.3. Signos y síntomas.	12
4.4. Etiología.	14
4.5. Patogenia y Fisiopatología.	16
4.6. Tratamientos convencionales de la EM	21
4.6.1. Tratamientos farmacológicos	21
4.6.2. Tratamientos y terapias no farmacológicas.	23
4.7. Nuevos avances en el tratamiento de la EM	24
4.7.1. Tratamientos farmacológicos.	24
4.7.2. Tratamientos no farmacológicos.	27
5. CONCLUSIONES	28
6. BIBLIOGRAFÍA.....	29

1. INTRODUCCIÓN

La mielina presente en algunas neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC) es el órgano diana de los procesos autoinmunes que dan lugar a la Esclerosis Múltiple (EM) (Whitaker y Mitchell, 2000), por lo que es importante conocer su estructura y función para lograr entender mejor esta enfermedad.

El SNC está formado por neuronas y células gliales. Las neuronas son células especializadas en la comunicación, ya que transfieren la información con rapidez entre las distintas partes del cuerpo humano. Estas células se encargan de la conducción de señales desde una parte de la célula a otra, y de la transmisión sináptica, para comunicar células adyacentes. Las neuronas están formadas por un cuerpo celular, que posee unas largas proyecciones denominadas neuritas, que se diferenciarán en dendritas y axones (figura 1A). Cada neurona tiene un solo axón, y es el encargado de conducir impulsos nerviosos que se alejan del cuerpo celular (Kiernan y Rajakumar, 2014). La región en la que se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas del SNC y sus axones, se denomina sustancia gris, y la sustancia blanca engloba las regiones en las que se encuentran axones, pero no cuerpos neuronales.

Por otro lado, la neuroglia, que engloba a todas las células del SNC que no son neuronas, son células de sostén que proporcionan importantes funciones complementarias (Kiernan y Rajakumar, 2014). Entre las células gliales se encuentran los oligodendrocitos, que son los encargados de formar la vaina de mielina que presentan la mayoría de los axones neuronales en el SNC. Los oligodendrocitos son capaces de formar varias capas de mielina en numerosos axones diferentes (figura 1B). De hecho, un único oligodendrocito es capaz de mielinizar entre unos 30-40 axones. Estas células gliales tienen sin embargo un gran inconveniente y es que tienen una capacidad de regeneración muy limitada por lo que la lesión de unos pocos puede generar un área de desmielinización bastante amplia. Son las células más vulnerables y al igual que las neuronas son muy susceptibles a lesiones mediadas por el estrés oxidativo, fenómenos inflamatorios, privación de factores tróficos, aminoácidos excitadores o activación de vías apoptóticas (Almeida y Lyons, 2017).

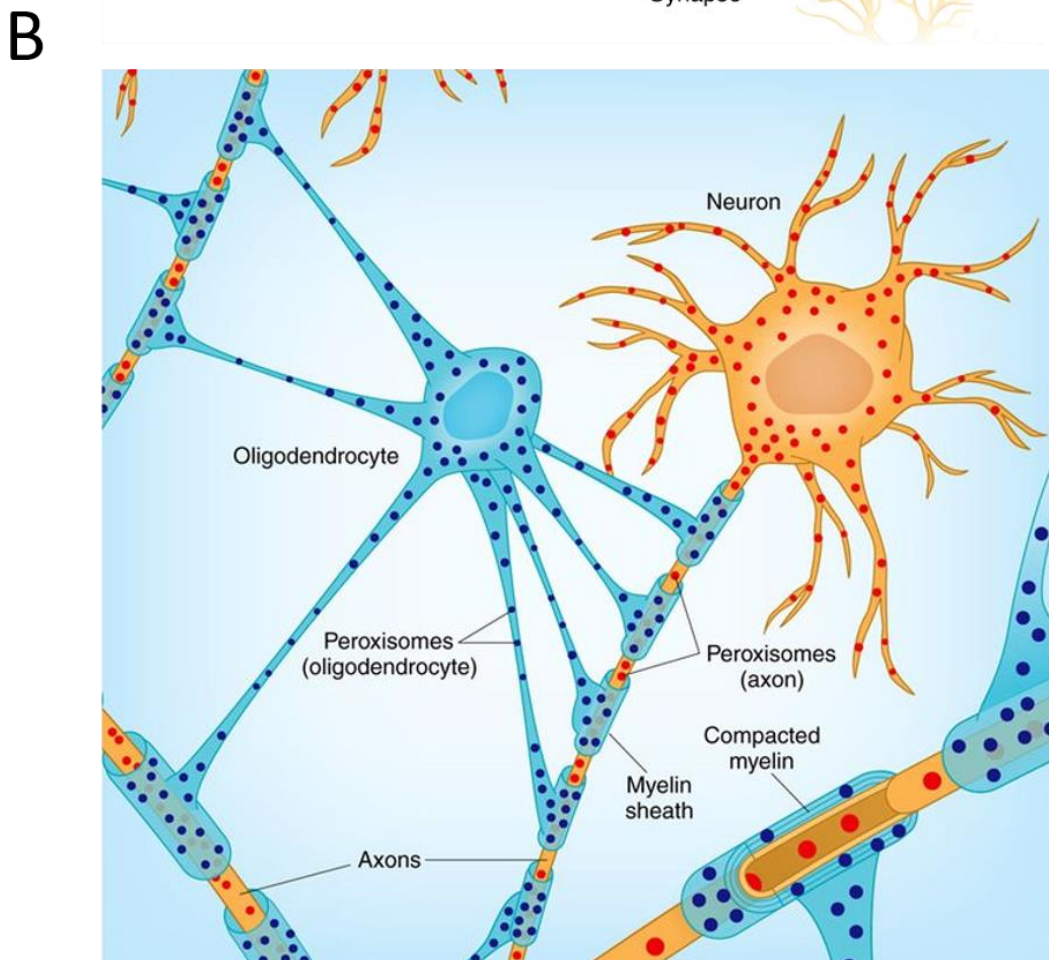
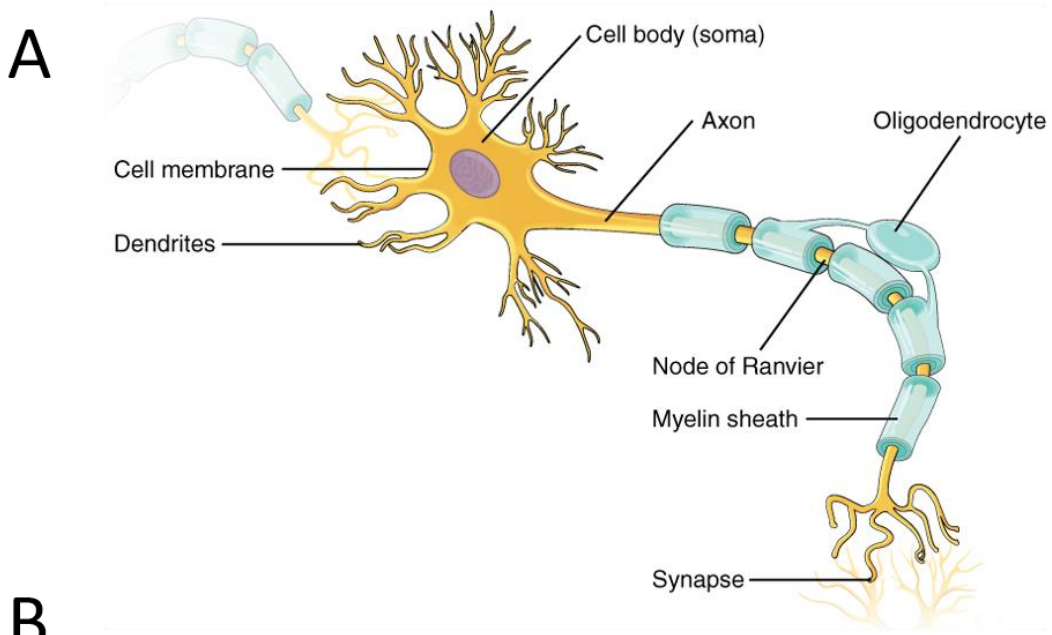


Figura 1. Neuronas y oligodendrocitos. A. Estructura de una neurona mielínica del SNC. En ella se pueden distinguir todas sus partes, incluidas las vainas de mielina presentes en el axón. Tomado de Ira, 2003. B. Dibujo que muestra la síntesis de mielina por los oligodendrocitos (en color azul). Podemos ver como un solo oligodendrocito forma más de una vaina de mielina, y actúa en más de un axón. Tomado de Aubourg, 2007.

La importancia de la mielina radica en que es la sustancia encargada de incrementar la velocidad de conducción del impulso nervioso, lo que a su vez facilita la transferencia de información rápida y sincronizada en el SNC (Almeida y Lyons, 2017). El axón de una neurona mielínica está compuesto por las vainas de mielina, que aíslan eléctricamente el interior del axón y por unas interrupciones en dichas vainas, llamadas Nódulos de Ranvier, que señalizan uniones entre regiones que han sido formadas por oligodendrocitos diferentes (figura 2). Como se muestra en la figura 2A, estos nódulos son tan importantes, porque son el único sitio en el que se produce la conducción saltatoria del impulso nervioso, debido a que es el único sitio donde existen disponibles canales regulados por voltaje y por tanto donde se pueden producir los movimientos de iones característicos. Es este el motivo por el que la conducción del impulso nervioso es más rápida en los axones mielínicos que en los no mielínicos (Kiernan y Rajakumar, 2014).

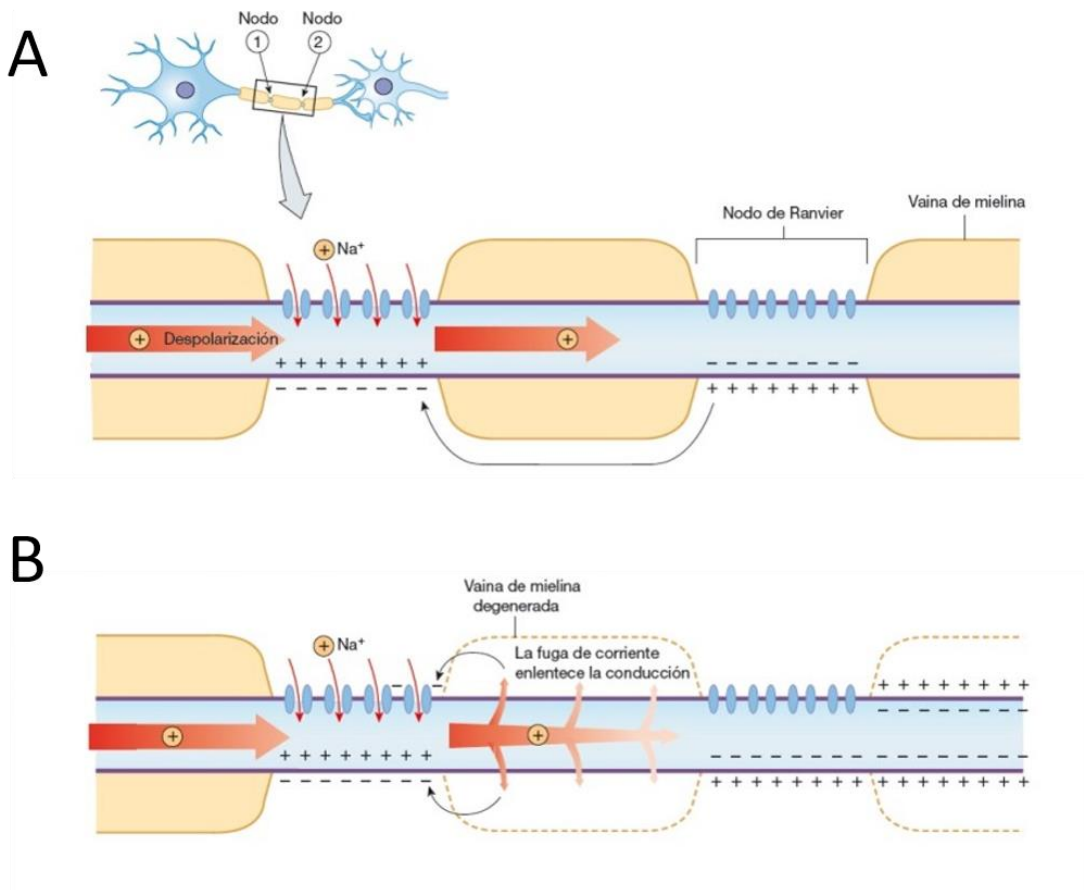


Figura 2. Conducción Saltatoria. A. Conducción saltatoria en una neurona mielínica del SNC. Los potenciales de acción saltan de un nodo de Ranvier al siguiente pues es el único sitio que existen canales de Na^+ regulados por voltaje. B. Interrupción de la conducción saltatoria en enfermedades desmielinizantes. En las enfermedades desmielinizantes la conducción se entorpece a causa de la fuga de corriente que se produce en las zonas donde ha degenerado la mielina y que previamente estaban aisladas. Modificado de Silverthorn, 2014

La principal enfermedad desmielinizante del SNC es la EM. Las enfermedades desmielinizantes en general, se caracterizan por un enlentecimiento de la velocidad de conducción axonal que se produce como consecuencia de la fuga de corriente en las regiones donde se encontraba la vaina de mielina (figura 2B). En concreto, la EM es una enfermedad autoinmune, degenerativa y crónica y puede afectar a todas las neuronas del SNC (Turkoski, 2013). La etiología de la enfermedad está aún por esclarecer, aunque numerosas evidencias apuntan a complejas interacciones entre factores de origen genético y ambiental (Miller, 2011). Las primeras descripciones fisiopatológicas de la enfermedad las realizaron Robert Carswell, en 1838, cuando encontró lesiones extrañas en la médula de un paciente, y Jean Cruveilhier, en 1841, que observó las mismas lesiones y escribió un atlas detallado de las mismas. Pero fue Jean-Martin Charcot el primero en describir a la EM como una entidad clínico-patológica, que se caracterizaba por presentar lesiones diseminadas, tanto en tiempo como en espacio, y con fases en las que se agudizaban y remitían los síntomas. Este descubrimiento tuvo lugar porque al morir un paciente suyo, diseccionó su cerebro y descubrió lesiones cerebrales. Llamó a la enfermedad “Esclerosis en placas” (Rodríguez, 2012). Sin embargo, fue Rindfleisch, en 1893, quién descubrió que la inflamación era un componente importante en la enfermedad y que podría ser causado por un proceso de desmielinización. James Dawson describió en 1896 el proceso inflamatorio y de desmielinización, y aunque en un principio se pensó que la causa podría ser un virus o toxina, años más tarde se vio que el sistema inmune tenía un papel importante en la enfermedad (Rodríguez, 2012).

La EM es la primera enfermedad con respecto a la causa de discapacidad en la edad adulta a nivel mundial (Milo y Miller, 2014). La prevalencia de la enfermedad se sitúa en torno a los 50-300 casos por cada 100000 personas, lo que supone unos 2,5 millones de personas que la padecen en el mundo (Browne et al., 2014). El inicio de la enfermedad suele cursar con degeneración neurológica recurrente y reversible, que se transforma en una enfermedad continua con un declive neurológico constante con el paso de los años (Stefan y Wolfgang, 2010), llevando a una notable disminución de la calidad de vida. Aunque existen diversos tratamientos para la EM, estos están muy lejos de la cura y las evidencias de que mejoran el curso de la enfermedad son pobres, debido, entre otras cosas, a que no existen muchos ensayos clínicos bien diseñados o con una muestra de pacientes significativa (Filli et al., 2017). Por todo esto y por la repercusión socioeconómica que representa esta enfermedad, es necesario seguir investigando y profundizando en el estudio de la EM y así poder elaborar nuevas y eficaces estrategias terapéuticas que curen o al menos mejoren la calidad de vida de los pacientes.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica lo más actualizada posible sobre la EM, abarcando la enfermedad en todos sus aspectos. Principalmente, aunque no exclusivamente, vamos a centrarnos en los nuevos avances que se tienen acerca de la EM, sobre todo en las posibilidades terapéuticas más innovadoras, ya que el tratamiento de la enfermedad es hoy en día una preocupación y un reto importante.

De manera más específica, se plantearon los siguientes objetivos:

- Investigar la etiología, epidemiología, patogenia y sintomatología de la EM.
- Estudiar los tratamientos convencionales y no convencionales de la enfermedad, profundizando en aquellos que han sido aprobados recientemente, que aún se están investigando o que están en proceso de aprobación.
- Obtener información sobre las líneas de investigación terapéuticas más recientes y entender la importancia que tiene seguir adelante con las investigaciones.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo a través de la búsqueda de información en diversas bases de datos médicas, de las cuales se han obtenido los artículos científicos utilizados. Entre las bases de datos utilizadas destacan:

- Pubmed: Es un servicio de la biblioteca Nacional de Salud de los Estados Unidos, contiene un archivo digital de las revistas biomédicas y permite el acceso a bases de datos bibliográficas como: MEDLINE, PreMEDLINE, Genbak y Complete genoma. El inconveniente es que no todos los artículos que hay se encuentran disponibles de manera gratuita para los alumnos.
- Google scholar: Permite consultar estudios, tesis, libros, resúmenes y artículos de diferentes fuentes académicas.

Además, se han utilizado libros sacados de la biblioteca de la Universidad de Sevilla.

La búsqueda de artículos se realizó en inglés, español e italiano, aunque la mayoría de resultados y los más interesantes se hallaron en lengua inglesa.

Para adecuar la búsqueda a lo que estábamos buscando usamos una serie de palabras claves encargadas de actuar como filtros, algunas de estas palabras fueron: multiple sclerosis, demyelination, central nervous system. Estas palabras fueron las utilizadas para obtener la

información general del trabajo, luego se usaron algunas más específicas para los apartados concretos, como epidemiology, pathogeny, etiology, treatment or physiopathology.

Al aplicar nuestra estrategia de búsqueda obtuvimos varios resultados:

- Multiple sclerosis: 78724 artículos, y al aplicar el filtro de full text y free full text se redujo a 20008.
- Demyelination diseases: 59475, y al aplicar el filtro full text y free full text se redujo a 13543

Para los apartados concretos también usamos la misma estrategia de búsqueda, pero al ser más específicos se obtenían muchos menos resultados.

A la hora de seleccionar los artículos para la revisión se establecieron varios filtros:

- Artículos de 2005 hacia adelante, lo que en muchos casos no ha podido cumplirse por la falta de información actualizada respecto a algunos puntos del trabajo, sobre todo en la parte histórica y sintomatológica de la enfermedad.
- Artículos que contuvieran las palabras claves y estuvieran relacionados con los objetivos de nuestra revisión.
- Artículos publicados por autores con múltiples publicaciones, a ser posible, relacionados con el tema de la revisión.

El criterio de rechazo que más ha condicionado el trabajo ha sido la imposibilidad de obtener el texto completo de manera gratuita de varios artículos filtrados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Epidemiología.

La EM es la primera enfermedad con respecto a la causa de discapacidad en la población adulta joven a nivel mundial (Milo y Miller, 2014). Hoy en día afecta a un 0,1% de la población total de los países occidentales, lo que supone 2,5 millones de enfermos en edad productiva a nivel mundial. La tasa de incidencia anual de la EM se sitúa entre 2 y 10 casos de cada 100000, con una prevalencia de 50 a 300 casos de cada 100000 personas (Browne et al., 2014). La tasa de mortalidad por EM se sitúa en 0,35 fallecimientos de cada 100000 casos. Es más frecuente que se presente en mujeres que en hombres, con una proporción 2:1. De hecho, estudios recientes están demostrando que esta relación se está incrementando cada vez más y que cada día es mayor el número de mujeres que presentan EM frente al de hombres (Orton et al., 2006). La enfermedad suele aparecer alrededor de los 20-30 años de vida, al inicio de la etapa adulta, pero cada vez hay más constancia de casos en la infancia, y al menos un 10% de los pacientes han presentado su primer brote antes de cumplir los 18 años (Banwell et al., 2007).

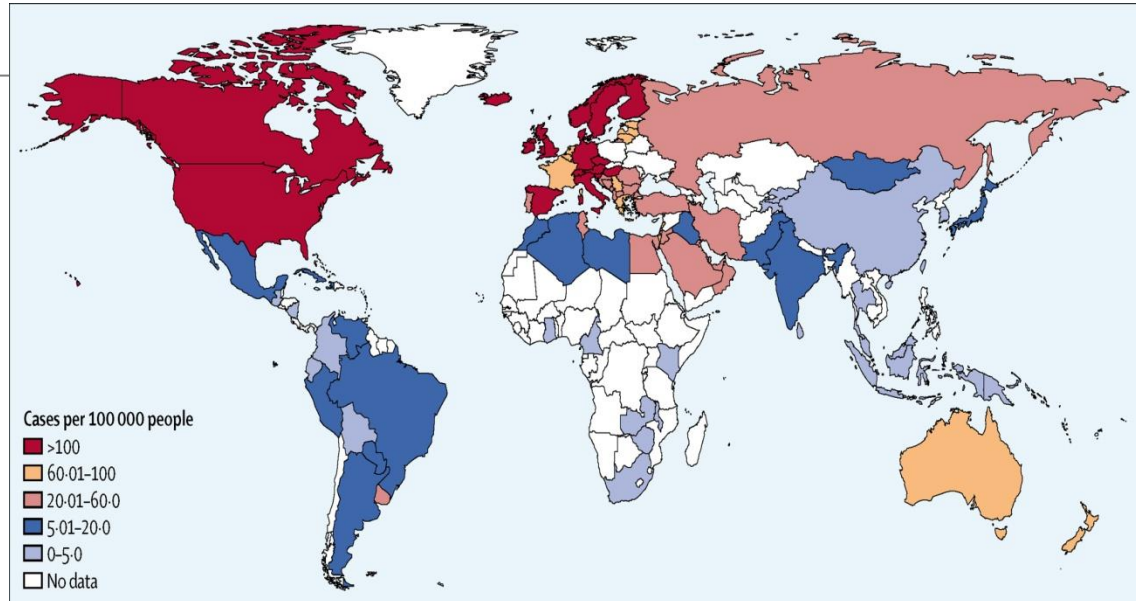


Figura 3. Mapa de distribución mundial de EM. Nótese como América del Norte y Europa presentan el mayor número de casos por cada 100.000 habitantes. Tomada de Thompson et al., 2018.

Aunque es una enfermedad que aparece a nivel mundial presenta una distribución irregular. Como se observa en la figura 3 esta enfermedad es más frecuente en latitudes septentrionales de América del Norte y Europa, y su prevalencia disminuye conforme nos acercamos al Ecuador (Alcalde-Cabero et al., 2013). En general se pueden observar dos tendencias claras en la epidemiología de esta enfermedad: la primera es que existe un aumento en la incidencia de la EM conforme nos alejamos del ecuador y en segundo lugar, que cada vez se presentaba una diferencia mayor de incidencia entre zonas clasificadas como de alto y bajo riesgo. Así, en África y Asia, la enfermedad es muy poco frecuente y cada vez lo es menos (figura 3), además presenta unas características diferenciadas y específicas, que pueden estar debidas a factores raciales que les haga presentar resistencias y que hacen pensar en que esta enfermedad tiene un componente genético como comentaremos más adelante (Rodríguez, 2012). En relación con España hay que destacar que en 2012 era considerada como una zona de riesgo medio-alto, con una prevalencia en torno a 17-65 casos cada 100000 personas (Rodríguez, 2012), sin embargo, los últimos estudios la están considerando zona de riesgo alto pues su prevalencia supera los 100 casos por cada 100000 habitantes (Thompson et al., 2018).

Con respecto a la incidencia de la enfermedad y los patrones de inmigración hay evidencias que prueban que la incidencia en personas que han inmigrado suele estar situada entre la incidencia de su lugar natal y la del lugar al que migran, y que suele estar más cercana a la del lugar al que migran si lo hacen en la infancia. Por otro lado, otros estudios muestran que el riesgo de padecer EM disminuye si la migración se produce a zonas de bajo riesgo, pero no necesariamente

aumenta si se produce a zonas de alto riesgo (Hammond et al., 2000). Todo esto nos hace pensar que no sólo los factores genéticos deben de estar involucrados en el desarrollo de esta enfermedad, sino que los factores ambientales deben de jugar también un papel muy importante.

4.2. Clasificación de la EM.

La EM es una enfermedad que puede presentarse de varias formas, según el paciente, la evolución de la enfermedad y la edad de inicio. Las 4 formas más frecuentemente conocidas son las siguientes (figura 4):

- Forma remitente (recidivante)-recurrente (RR; figura 4A): es la forma más común de la enfermedad, y afecta a un 80%-90% de las personas con EM. Se presenta en forma de brotes episódicos con un grado variable de afectación neurológica. Estos brotes son impredecibles, con una duración de varios días o semanas y cuyos síntomas suelen desaparecer parcial o totalmente, teniendo lugar periodos, más o menos prolongados, de estabilidad. Entre los diferentes brotes no se aprecia progresión de la enfermedad, igual que al inicio de esta puede no haber síntomas, pero el daño neurológico ha comenzado y está presente (Rerndon, 2002). Lo que si se ha puesto de manifiesto es que después de cada episodio, la recuperación cada vez será menor y el daño neurológico se irá incrementando cada vez más (McFarlin y McFarland, 1982).
- Forma progresiva secundaria (PS; figura 4B): se considera una forma avanzada de la enfermedad, y ocurre cuando los pacientes con una EM tipo RR presentan un empeoramiento progresivo sin recaídas (Plantone et al., 2016), o se mantiene la discapacidad entre los brotes, por lo tanto, la remisión de los brotes es mínima, aunque suelen presentarse fases de estabilidad. Suele manifestarse aproximadamente en el 50% de pacientes que comenzaron con una forma RR de la enfermedad, al cabo de unos diez años aproximadamente, entre los 35 y 45 años. En los pacientes que presentan esta forma de la enfermedad los mecanismos de reparación temprana fallan y se produce una mayor pérdida axonal (Hagemeyer et al., 2012).
- Forma progresiva primaria (PP; figura 4C): Aproximadamente entre un 10% y un 15% de los pacientes presentarán un curso progresivo de la enfermedad desde el inicio. Se ha puesto de manifiesto que esta forma de la enfermedad es la que se desarrolla en la mayoría de casos en los cuales la enfermedad comienza en personas de edad avanzada, a partir de los 60 años (Bermel et al., 2010). El comienzo es lento y progresivo, con un empeoramiento continuo de los síntomas sin periodos de remisión y sin brotes, con algunas fases de estabilidad (Miller y Leary,

2007). Los pacientes que padecen esta forma de EM frecuentemente presentan quejas inespecíficas y difíciles de identificar.

- Forma progresiva recidivante (PR; figura 4D): esta forma es mucho menos frecuente y se caracteriza por presentar un deterioro progresivo, pero aun así ocurren brotes agudos y claros de la enfermedad, de los cuales puede haber una recuperación, aunque en el periodo entre brote y brote sigue habiendo progresión de la enfermedad (Bermejo et al., 2011).

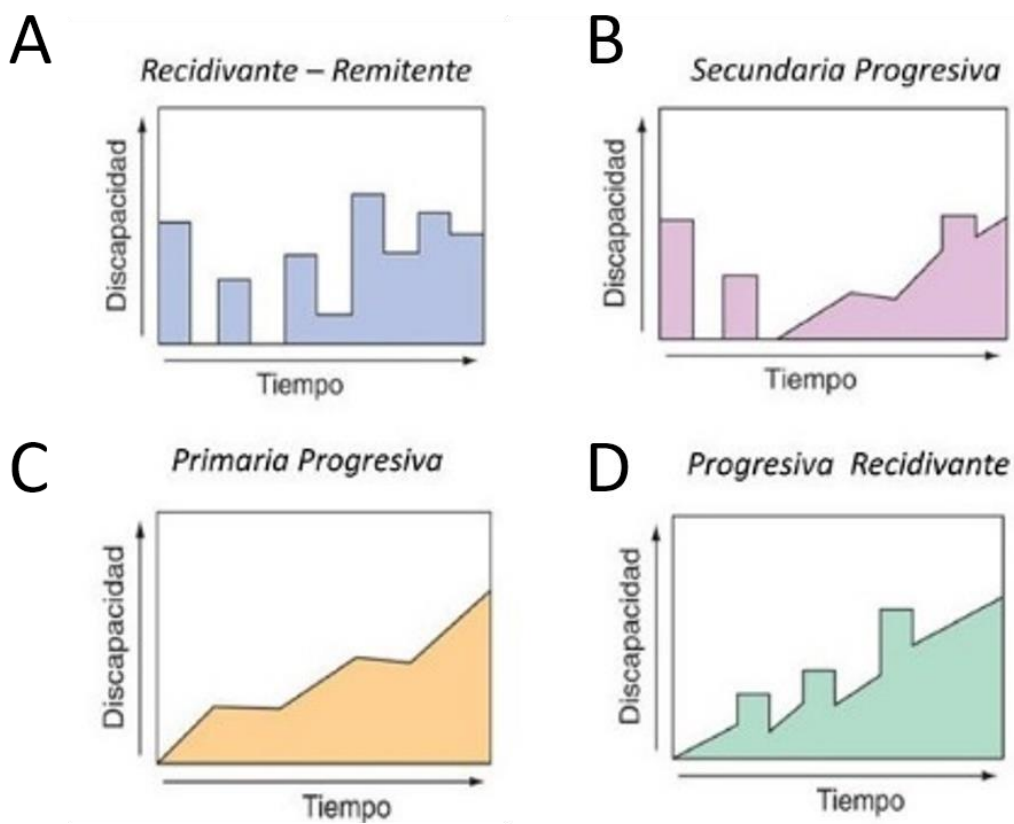


Figura 4. Tipos de Esclerosis Múltiple (EM). Gráficas que representan las diferentes formas de EM y la discapacidad que producen en función del tiempo. **A.** EM Recidivante-Remitente (RR). **B.** EM Progresiva secundaria (PS). **C.** EM Progresiva primaria (PP). **D.** EM Progresiva Recidivante (PR). Tomado de Martínez-Altarrriba et al., 2015.

4.3. Signos y síntomas.

Los síntomas de la EM son muy variados, y pueden abarcar desde leves, hasta severos y mortales, con una duración larga o corta y suelen aparecer combinados según las zonas más afectadas. Los que se presentan de manera más frecuente y que tienen mayor repercusión en la vida de los pacientes son los siguientes (figura 5):

- **Síntomas motores:** se presentan en el 90% de los pacientes de esta enfermedad y suelen manifestarse como debilidad en uno o los dos miembros inferiores, y aunque de manera más rara, también pueden aparecer en los miembros superiores. Estos síntomas son producidos por las lesiones en la vía piramidal. Esta discapacidad de los miembros inferiores incapacita a los enfermos en diferentes grados (Bermejo et al., 2011).

- **Síntomas sensitivos:** son menos comunes que las anteriores, ya que aparecen en el 77% de los enfermos. Se presentan como parestesias en forma de hormigueos o acorchamientos, sobre todo en los pies. Suelen aparecer y desaparecer en unas semanas. En el 45% de los pacientes se manifiestan como pérdidas de sensibilidad (Bermejo et al., 2011).

- **Síntomas cerebelosos:** son menos frecuentes, y entre ellos se incluyen el temblor intencional y la disartria (Bermejo et al., 2011).

- **Síntomas cognitivos:** debido al daño neuronal pueden resultar afectados la memoria, el razonamiento, el habla y la percepción espacial (Bermejo et al., 2011).

- **Fatiga:** es un síntoma muy frecuente e incapacitante en los pacientes de EM. También puede manifestarse como astenia y además se intensifica con el calor. Se relaciona con el daño axonal difuso. Se ha comprobado que los pacientes que presentan mucha fatiga durante la enfermedad presentan un mayor número de problemas del sueño, trastorno que puede aparecer como consecuencia de otros síntomas de la enfermedad (Svendsen et al., 2003).

- **Dolor:** está presente en la gran mayoría de los enfermos. Este dolor puede ser neuropático o no. Se manifiesta sobre todo a través de neuralgias, crisis tónicas dolorosas y disestesias paroxísticas (sensación de tacto desagradable y doloroso, que aparece y desaparece de manera brusca) (Bermejo et al., 2011).

- **Neuritis óptica retro bulbar:** Se manifiesta como un dolor agudo que empeora por los movimientos oculares y produce una pérdida de visión variable que suele remitir, aunque a veces puede progresar. Además, se caracteriza porque suele ir precedida por pérdida de visión, dolor ocular ipsilateral y discromatopsia (Hulter y Lundberg, 1995).

- Alteraciones esfinterianas: la más frecuente es la urgencia urinaria, y raramente aparece la retención urinaria. También se ha comprobado que la disfunción vesical es poco frecuente al principio, pero conforme avanza la enfermedad se manifiesta en el 90% de los pacientes (Zorzon et al., 2002).
- Alteraciones sexuales: es uno de los síntomas que más angustia produce en los pacientes y aparece en un 70% aproximadamente de ellos. Estas alteraciones no están producidas solo por las placas de desmielinización de la zona sacra, también están relacionadas con la medicación. En los hombres se manifiesta como impotencia y disminución de la libido, y en las mujeres sobre todo como disminución de la libido y anorgasmia (Martínez-Altarriba et al., 2015).
- Depresión: es un trastorno afectivo bastante común en esta enfermedad. Se relaciona tanto con el proceso reactivo debido al diagnóstico como con las lesiones cerebrales producidas por la enfermedad (Rainer et al., 2010).
- Problemas de coordinación: se presenta en el 25% de los enfermos y se manifiestan como problemas para mantener la marcha o vértigo, por lo que muchas veces se requiere el uso de bastones o sillas de ruedas (Bermejo et al., 2011).

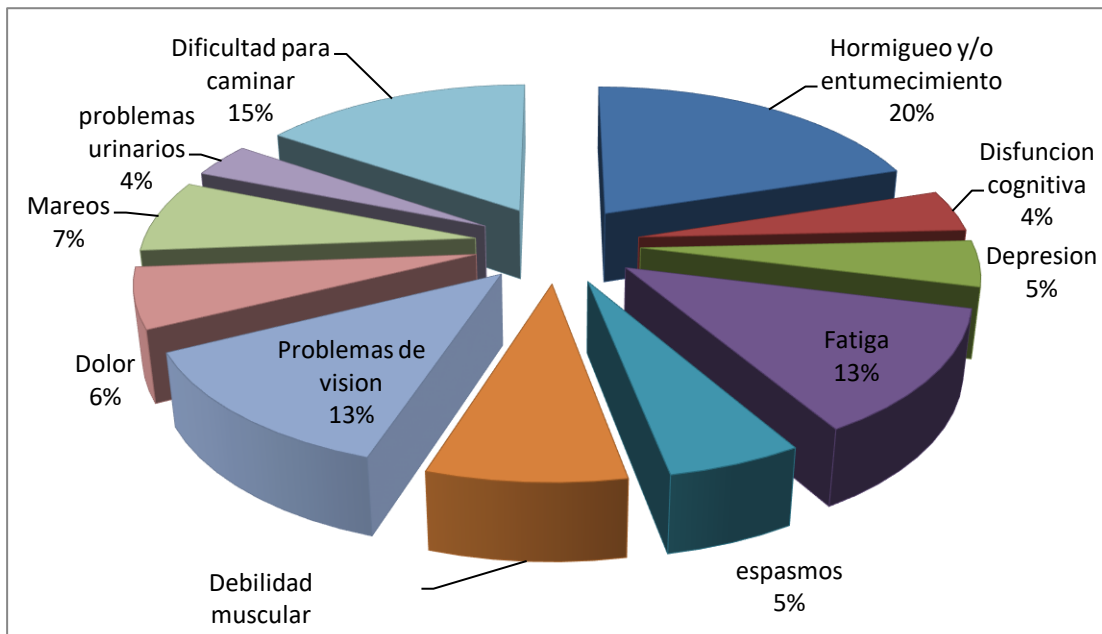


Figura 5. Principales síntomas de la Esclerosis Múltiple (EM). Gráfico que representa el porcentaje de población en el que se presentan los diferentes síntomas de la EM.

Como bien hemos podido comprobar, a causa del daño neurológico que produce la enfermedad se producen este conjunto amplio de síntomas, que, aunque es cierto que no tienen por qué aparecer todos en todos los pacientes, dificultan en un grado variable la vida del paciente. Lo que sí es cierto en todos los casos, es que debido a las manifestaciones clínicas la vida de los enfermos cambia, afectando no solo de manera física, si no también psicológica, tanto a ellos como a su entorno.

4.4. Etiología.

La causa concreta de la EM sigue sin estar clara hoy en día, pero las evidencias sugieren que es una enfermedad que surge como resultado de una interacción compleja de la genética con factores ambientales.

Hay múltiples evidencias científicas que apoyan la implicación de los factores genéticos en la etiología de la EM. Los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) son los únicos que han sido relacionados de manera reiterada y directa con la enfermedad. El HLA es un sistema genético complejo que, a través de sus productos antigénicos glicoprotéicos situados en las membranas celulares, se encarga de determinar la especificidad del reconocimiento antigénico que llevan a cabo los linfocitos T. El sistema en sí está formado por la agrupación de varios genes situados en el brazo corto del cromosoma 6 (Uria, 2000).

Si nos centramos en los factores ambientales que pueden interferir en el desarrollo de la enfermedad tenemos que hacer mención a varios:

- **Infecciones víricas:** la aparición de la enfermedad puede estar asociada con una infección vírica adquirida a una edad temprana y que se puede mantener latente durante un periodo largo de años, hasta que la interacción con algún factor ambiental pone de manifiesto la enfermedad o pudiendo permanecer silenciosa de por vida (Munger et al., 2004). El virus de Epstein Barr es uno de esos virus que se creen que son un prerrequisito para el desarrollo de la enfermedad, ya que hay estudios epidemiológicos en los que se ha observado que casi todos los pacientes que presentan EM han sido infectados por el virus de Epstein Barr, y que sin embargo los individuos que no han sido infectados presentan un riesgo casi nulo de padecerla. Debido a que no siempre se ha podido aislar el virus en la zona afectada por la EM, no se puede afirmar totalmente (Dobson et al., 2017).

- **Déficit de vitamina D:** existen numerosas evidencias que señalan al déficit de vitamina D como un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad: i) las zonas más alejadas del ecuador

y que presentan una menor incidencia solar son aquellas que por lo general presentan una mayor incidencia de EM. El sol es necesario para la síntesis de vitamina D y por esto en estas zonas su producción está limitada. ii) personas que viven en zonas con una alta exposición al sol, pero que presentaban déficits de vitamina D, por otros problemas de salud o carencias, seguían siendo más susceptibles a padecer la enfermedad (Stefan y Wolfgang, 2010). iii) numerosos estudios han demostrado que un aporte extra de vitamina D reduce el riesgo de padecer EM (Rainer et al., 2010).

- Factores geográficos: La exposición solar, como hemos expuesto en el punto anterior, parece estar relacionada con el riesgo de padecer la enfermedad, de manera que las zonas con mayor exposición solar presentan en su mayoría tasas de incidencia de EM menor. Pero el sol no es el único factor geográfico que influye, puesto que se ha observado que la incidencia de EM en niños que emigran hacia otras zonas geográficas con una tasa de exposición solar parecida adoptan la probabilidad de incidencia de la zona a la que emigra por lo que otros factores característicos de esa región como la dieta, patrones infecciosos de la zona, el tabaquismo y otros hábitos influyen (McFarland et al., 2000).

- Obesidad: una persona obesa tiene en su organismo un mayor número de adipocitos. La leptina es una sustancia producida por los adipocitos que tiene función proinflamatoria. Es por esto por lo que se sitúa a la obesidad como una de las causas de la enfermedad, puesto que al padecer obesidad hay más adipocitos capaces de sintetizar leptina en el organismo y de este modo se potenciaría la actividad proinflamatoria (Matarese et al., 2010).

- Microbiota: Hay nuevos estudios, que sugieren que la microbiota del cuerpo humano tiene influencia en la regulación del sistema inmunitario, por lo que cambios en la microbiota normal pueden producir alteraciones en el SNC. Recientemente se han asociado bacterias específicas de la microbiota con funciones inmunitarias e inflamatorias en pacientes de EM. Por otro lado, estudios recientes han mostrado una estrecha relación entre la microbiota y la obesidad convirtiéndose en un factor por tanto de doble riesgo. (Mielcarz y Kasper, 2015).

4.5. Patogenia y Fisiopatología.

La patogenia de la EM tampoco se conoce con exactitud, aunque se tienen algunos datos a partir de los cuales se establecen varias hipótesis. La hipótesis patogénica más aceptada es que la EM es fruto de la conjunción de una determinada predisposición genética y un factor ambiental desconocido que al aparecer en un mismo sujeto, originarían un amplio espectro de alteraciones en la respuesta inmune, que a su vez serían las causantes de la inflamación presente en las lesiones de EM. Se considera que el primer paso en la patogenia de la EM es la producción de lesiones inflamatorias agudas, y que dicha inflamación contribuye a la pérdida axonal y el daño a los oligodendrocitos, lo que produce daño cerebral y en la médula espinal, aunque la inflamación no parece ser el único factor. Los diferentes tipos de EM y la heterogeneidad anatomopatológica, permiten sugerir que cada paciente con EM presentaría de forma preferente uno u otro mecanismo patogénico de desmielinización, que sería el origen de las diferentes presentaciones clínicas y de las diferencias en la respuesta al tratamiento de cada paciente (McFarland, 2008).

El papel central de los fenómenos autoinmunes en la esclerosis múltiple está respaldado por datos inmunológicos procedentes del estudio de las lesiones agudas de EM donde se detectan células T colaboradoras (CD4 +) y en las que hay una expresión anómala de los antígenos CMH clase II (macrófagos y astrocitos). Existe además activación de las células B, demostrada por la presencia de inmunoglobulinas sintetizadas en el SNC, que dan lugar al hallazgo característico de las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (Thompson et al., 2018). Debido a que la inflamación que se produce en la EM solo se produce en el SNC, se piensa que los antígenos específicos que activan a los linfocitos B y T solo se manifiestan en el SNC. El papel de los linfocitos B en la EM, se centra en su capacidad de producir autoanticuerpos y producir y activar citoquinas y quimiocinas (Hohlfeld et al., 2016). Para que la inflamación se produzca tienen que activarse los linfocitos T autoreactivos CD4 mediante un factor sistémico o local, para poder migrar al SNC atravesando la barrera hematoencefálica y encontrar a la célula que expresa el antígeno responsable de la EM (Hemmer et al., 2000). Una vez en el SNC, el linfocito T activado encontrará a una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM. El antígeno es el factor más desconocido, y es preciso tener en cuenta que puede existir más de un autoantígeno capaz de desencadenar la respuesta autoinmune y que el o los antígenos que inician la enfermedad, pueden no ser los mismos que la perpetúen (amplificación epítópica). Las proteínas mielínicas del sistema nervioso central implicadas en la autorreactividad de las células T incluyen: PBM, MOG, MAG (glicoproteína asociada a la mielina), PLP (proteína proteolipídica), aB-cristalina, transaldolasa,

fosfodiesterasas, y otras proteínas no miélicas, como las HSP (proteínas de choque térmico), los antígenos astrocitarios (proteína S100), antígenos endoteliales y factores nucleares. Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de la célula T, el antígeno y la molécula HLA clase II), las células T, de fenotipo colaborador CD4 tipo 1 (Th1) producen citocinas proinflamatorias (interferón g, TNF a, IL-1, IL-2, IL-12) y quimiocinas, que inducen proliferación clonal de células T y atraen y activan a los macrófagos y microglía, poniendo en marcha la inflamación (McFarland et al., 2000; figura 6).

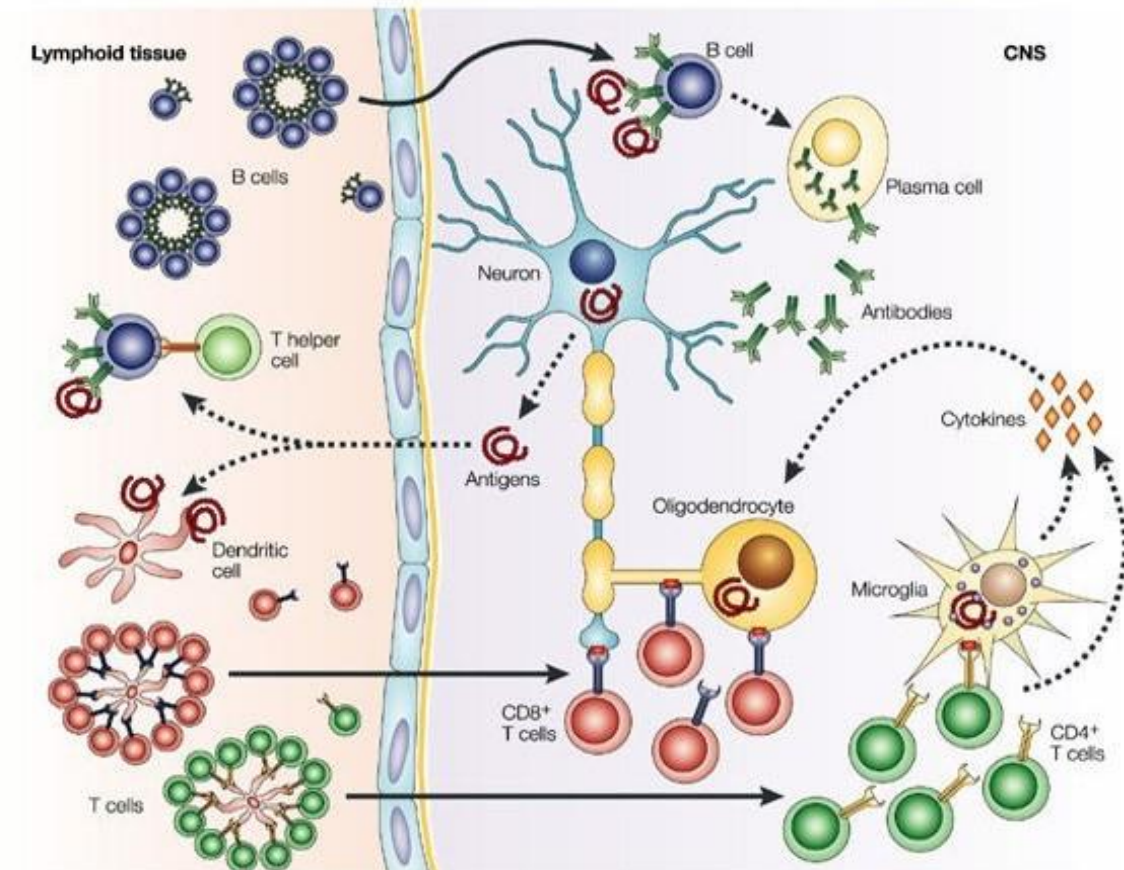


Figura 6. Hipótesis de respuesta inmune en lesiones agudas de Esclerosis Múltiple (EM). Para inducir una respuesta inmune en el sistema nervioso central (SNC) se requieren: un entorno proinflamatorio, que conduce a la regulación al alza de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), receptores coestimuladores y citocinas inflamatorias y una respuesta inmune adquirida inducida por antígenos. Las respuestas de células T y B se ceban en el tejido linfoide periférico mediante antígenos que se liberan del SNC o mediante antígenos extraños que reaccionan de forma cruzada. Las células T y B se infiltran en el SNC. Las células B vuelven a encontrar su antígeno específico, maduran a células plasmáticas, liberan grandes cantidades de anticuerpos y se unen al antígeno soluble o a la membrana en las células que expresan. Las células T CD4+ migran al SNC y encuentran antígenos presentados por células microgliales en moléculas MHC de clase II. La reactivación de estas células conduce a una mayor producción de citoquinas inflamatorias. Estas citoquinas atraen a los macrófagos, que contribuyen a la inflamación con la liberación de mediadores inmunes perjudiciales y ataques fagocíticos directos en la vaina de mielina. Tomado de Hemmer et al., 2002.

A pesar de la presencia de inflamación en la EM, el papel patogénico de la respuesta inflamatoria no está claro. Existen evidencias que apoyan tanto el concepto de que la respuesta inflamatoria es necesaria para la desmielinización, como que puede ocurrir independientemente de la misma. Una de las evidencias que apoyan que la inflamación puede no ser la responsable de la desmielinización sino más bien una consecuencia, es la observación de inflamación en muchos casos inactivos de desmielinización y la producción local de factores neurotróficos por parte de los leucocitos, pudiendo indicar un papel importante para la inflamación en la reparación de las lesiones de EM, destacando la posibilidad de que en el SNC los infiltrados inflamatorios tengan un efecto neuroprotector (Charil y Filippi, 2007).

Los mecanismos patogénicos de la destrucción axonal no se conocen bien, se sabe que puede ocurrir en fases tempranas de la enfermedad y que estaría relacionada con la intensidad del proceso inflamatorio en las lesiones activas de desmielinización. Sin embargo, la lesión axonal podría ser en parte independiente de la actividad desmielinizante y estar involucrados mecanismos patogénicos diferentes. El daño axonal estructural parece secundario a los defectos funcionales como bloqueo de la conducción axonal, inducidos por sustancias endógenas como las excitotoxinas macrofágicas a través de los receptores de glutamato y el óxido nítrico presentes en las placas de EM como efecto colateral o como parte de un proceso activo destructivo dirigido contra el axón (Miller, 2011). Por otra parte, la degeneración axonal podría ser parte de una respuesta fisiológica a la desmielinización permanente, puesto que la mielinización facilita señales tróficas extrínsecas a los axones, pero, a su vez, la actividad neuronal ha demostrado ser crucial en la regulación de la reactividad inmune en el SNC, suprimiendo de forma activa la expresión de las moléculas HLA gliales y la producción de citocinas en los tejidos cerebrales, por lo que la alteración de la función axonal podría producir una hiperactividad del sistema inmune en las lesiones de EM donde existe degeneración axonal que incrementaría los daños producidos por la enfermedad (Miller, 2011). La pérdida axonal es masiva y ocurre de manera rápida, pero la neurodegeneración que caracteriza la enfermedad es un proceso lento y continuo y hasta el momento, crónico (Smith, 2006).

La fisiopatología de la EM es consecuencia del daño producido por la inflamación y el daño axonal y en definitiva por la pérdida de mielina que recubre el axón de las neuronas del SNC. Además, se lleva a cabo un proceso de gliosis, que es un proceso que consiste en la formación de cicatrices por parte de las células de la neuroglia (Miller, 2011). El resultado de estas lesiones son placas de desmielinización circunscritas (figura 7), de 1mm a 4 cm de diámetro, distribuidas por toda la sustancia blanca del SNC, que tienden a unirse con otras placas y así forman zonas de lesión de un tamaño mayor (Fernández et al., 2003).

Podemos encontrar dos tipos de placas según la fase de la enfermedad:

- lesión aguda, en la que la patología predominante es la inflamación axonal, con bordes mal definidos y una gran cantidad de infiltrado inflamatorio (sobre todo linfocitos T y B, microglia activada y macrófagos con restos de mielina). También se observa la pérdida de oligodendrocitos con degradación de las vainas de mielina, grado variable de degradación axonal y proliferación de astrocitos.
- lesión crónica, donde lo que predomina es la desmielinización de los axones y su degeneración; y la gliosis. Además, se observa poca inflamación. La desmielinización y el daño axonal provocan una alteración en la transmisión saltatoria del impulso nervioso, por lo que se hace más lenta o incluso se bloquea, lo que justifica la fisiopatología que se presenta en la clínica (Cuevas-García, 2017).

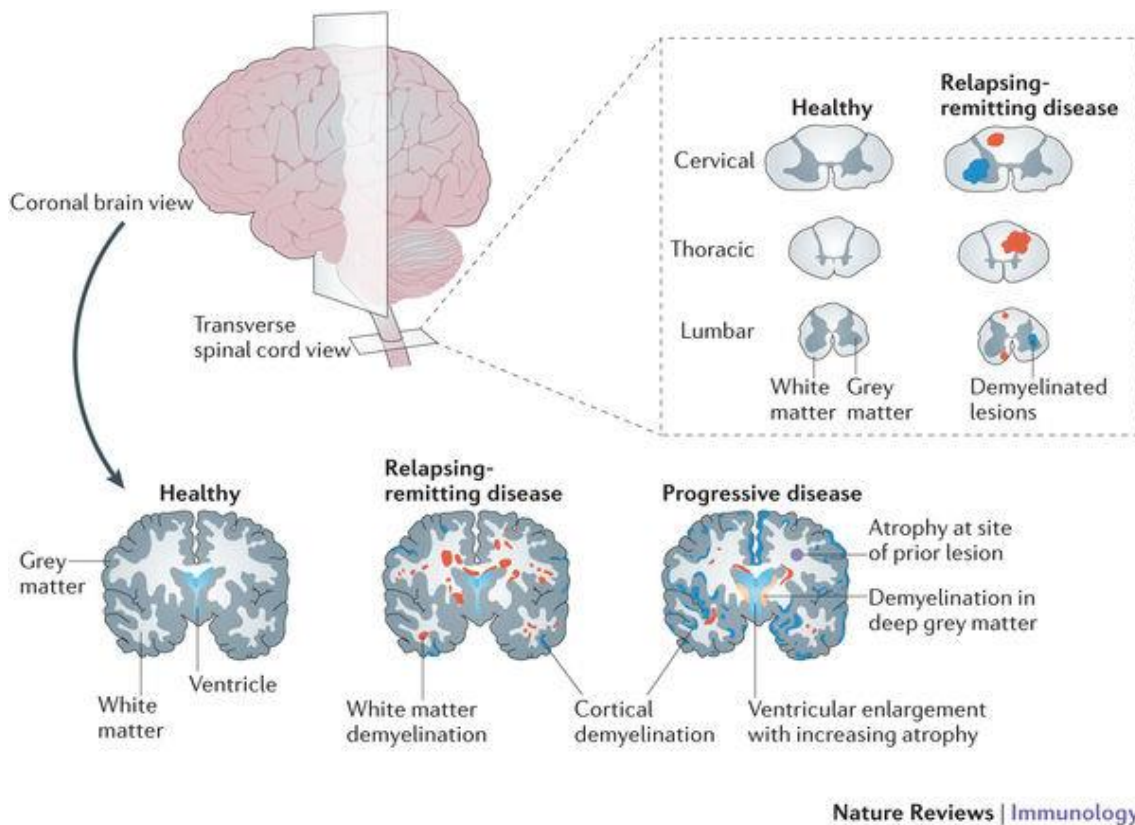
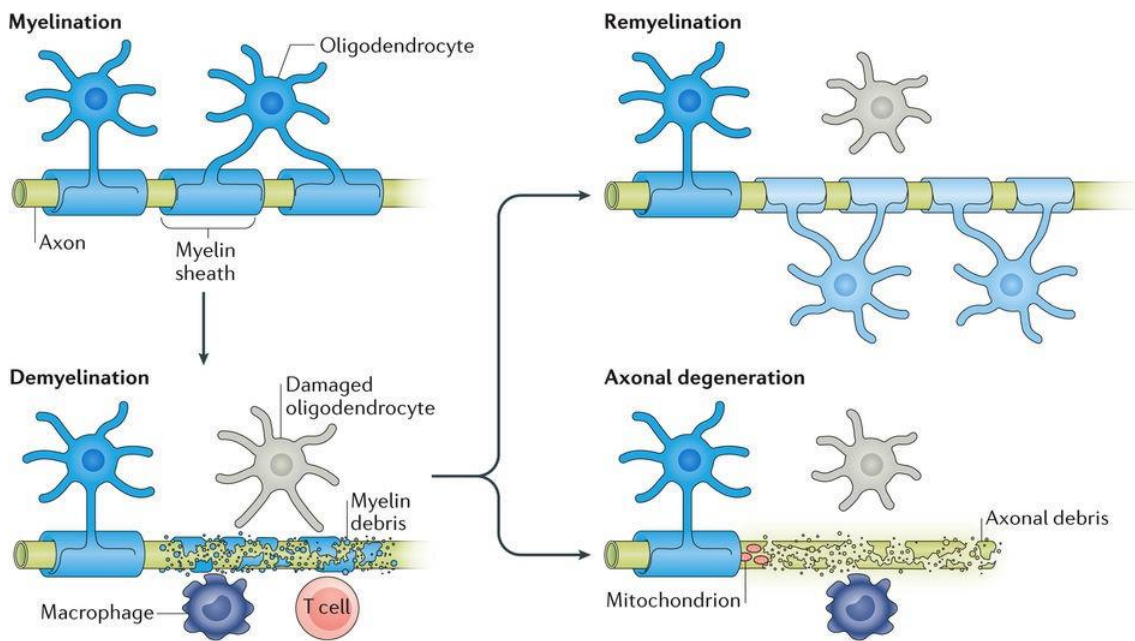


Figura 7. Lesiones de un cerebro con Esclerosis Múltiple (EM). Imágenes de las lesiones producidas en el cerebro y médula espinal de una persona con EM en comparación con las de una persona sana. Tomado de Dendrou et al., 2015.

En definitiva, todas estas lesiones van a producir finalmente un enlentecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa por desaparición de la conducción saltatoria y exposición de K^+ de la membrana axónica, lo que causa prolongación del periodo refractario y explica la fatiga de los pacientes durante el ejercicio. Los síntomas paroxísticos son producidos por la desmielinización lateral del impulso nervioso por axones desmielinizados vecinos. La recuperación rápida puede ser producida por resolución del edema e inflamación, y una tardía puede ser debida a utilización de vías axonales alternativas, remielinización o aumento de canales de Na^+ internodales. El problema que presenta esto, es que al no haber ningún tratamiento efectivo que pare la enfermedad, se producen nuevos brotes de la enfermedad que conducen a la forma progresiva de esta (Baecher-Allan et al., 2018). El daño axonal acumulativo se correlaciona con incapacidad irreversible (figura 8).



Nature Reviews | Neuroscience

Figura 8. Mecanismos de destrucción y remielinización axonal. Después de la desmielinización consecuencia de la activación patológica de las células T y los macrófagos, la vaina de mielina se pierde, pero el axón subyacente permanece intacto. Esto permite que la respuesta regenerativa natural de la remielinización genere nuevas envolturas a partir de oligodendrocitos recién formados. Los oligodendrocitos existentes cuyas vainas han sido dañadas no contribuyen al proceso regenerativo. En ausencia de remielinización, la conducción eficiente en energía no se puede restaurar y se pierde la función de apoyo de la mielina. Esto conduce a la deficiencia de energía, al transporte axonal perturbado (como lo ilustra la acumulación de mitocondrias en el nódulo) y, en última instancia, a la degeneración axonal. Esta degeneración puede desencadenar una respuesta inflamatoria secundaria, como se ilustra por la presencia de macrófagos activados alrededor del axón degenerado. Tomado de Franklin y Ffrench-Constant, 2017.

4.6. Tratamientos convencionales de la EM

La esclerosis múltiple es una enfermedad para la que hoy en día no se conoce aún un tratamiento eficaz para frenarla ni por supuesto eliminarla o prevenirla. A pesar de eso hay numerosos fármacos y terapias que han sido empleados desde hace bastantes años para reducir, mejorar o pausar la enfermedad, así como mejorar todo lo posible la calidad de vida de los pacientes. Estos tratamientos son importantes iniciarlos lo antes posible, antes de que aparezcan lesiones y discapacidades irreversibles (Zhang et al., 2002).

4.6.1. Tratamientos farmacológicos

Dentro de los tratamientos farmacológicos convencionales podemos diferenciar tres tipos de terapias (Azoulay et al., 2005): i) los que van dirigidos contra los brotes ii) los que van dirigidos a tratar los síntomas genéricos iii) los que van dirigidos a los mecanismos patogénicos que son conocidos como modificadores de la enfermedad.

Tratamientos de los brotes: El fármaco más utilizado frente a los brotes es la metilprednisolona. Este fármaco es un corticoesteroide que se administra por vía intravenosa durante unos 3-5 días, a dosis altas. Son eficaces para reducir la intensidad y la duración de los brotes, aunque no se ha conseguido demostrar que sean eficaces para disminuir a largo plazo la discapacidad causada por la enfermedad ni para prevenir la aparición de nuevos brotes (Rodríguez, 2012). No es necesario tratar todos los brotes con corticoides, puesto que a largo plazo no mejora la enfermedad, por lo que sería suficiente con tratar los brotes que presenten más incapacidad y molestias para el paciente (Martínez-Altarriba et al., 2015).

Tratamientos sintomáticos: Se engloban aquí una serie de moléculas que son usadas para mejorar o reducir algunos síntomas propios de esta enfermedad, aunque no mejore la enfermedad en sí, pero se consigue reducir el impacto en los enfermos. Existen una gran variedad de fármacos para tratar los síntomas de la EM. Entre los más utilizados está la amantina y pemolina para tratar la fatiga (Motl et al., 2011), los fármacos antiepilépticos y antidepresivos para tratar el dolor (Wens et al., 2015), el baclofeno y las benzodiacepinas para tratar la espasticidad (Martínez-Altarriba et al., 2015) y los antidepresivos tricíclicos o ISRS para tratar la depresión (Browne et al., 2014).

Tratamientos contra los mecanismos patogénicos: Se conocen con el nombre de modificadores de la enfermedad. Son fármacos que actúan sobre los posibles mecanismos patogénicos de la EM, que buscan la mejora de la enfermedad en sí, y no solo la de los síntomas y brotes. Existe

una gran variedad de modificadores de la EM (figura 9), aunque hasta ahora ninguno ha sido capaz de parar o remitir la enfermedad. De entre los más utilizados destacan:

- **Interferón beta:** fueron usados en la EM por la actividad antiviral que presentan. Actúan inhibiendo los procesos de coestimulación y activación de células T, la modulación de citoquinas antiinflamatorias y proinflamatorias y la regulación negativa de la migración aberrante de células T. La eficacia de este tratamiento ha reducido en un 30% el número de brotes y un 50% su intensidad, así como también ha reducido la progresión y la aparición de lesiones nuevas de la enfermedad. Se administra de manera intramuscular una vez a la semana o de forma subcutánea una vez al día, según el subtipo del compuesto que se utilice, ya que se utilizan varias formas (Thompson et al., 2018). Además de reducir la tasa de recaídas de la forma RR de la enfermedad también ayuda a retrasar la aparición de la forma progresiva de la enfermedad. Puede presentar reacciones adversas, como síntomas gripales tras la administración, toxicidad hepática y depresión (Baecher-Allan et al., 2018).

- **Acetato de glatiramero:** es una mezcla de polipéptidos sintéticos formado por cuatro aminoácidos. Su acción se basa en modular la activación y proliferación de células T, aumentar el número de citocinas antiinflamatorias con respecto a las proinflamatorias (Baecher-Allan et al., 2018) y actuar como neuroprotector. Se ha demostrado su eficacia para retrasar la conversión a EM clínicamente definida en pacientes que presentaban lesiones en una resonancia magnética. Su administración se lleva a cabo de manera subcutánea una vez al día, o en 3 inyecciones a la semana (Thompson et al., 2018):

- **Fingolimod:** es el primer fármaco aprobado para tratar por vía oral la EM, y se administra una vez al día (Thompson et al., 2018). Lleva a cabo de manera rápida y reversible la inhibición de la salida de linfocitos T de los ganglios periféricos, evitando así que las células T autoreactivas se dirijan a los sitios en los que hay inflamación y produzcan el daño, además está involucrado en la remielinización. Se demostró una mejoría en la disminución de la tasa de brotes y en la progresión de la enfermedad con el uso de esta molécula (Baecher-Allan et al., 2018).

- **Dimetil fumarato:** disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias que actúen como mediadores de la enfermedad, y activa procesos antioxidantes en el SNC. Se administra de manera oral en dos tomas al día (Thompson et al., 2018).

- **Mitoxantrona:** inhibe la inmunidad humoral y frena la proliferación de los linfocitos B, T y macrófagos (Rodríguez, 2012). Es útil en la reducción media de brotes y en disminuir la velocidad de la progresión de la enfermedad, así mismo presenta utilidad en la EM agresiva antes de

comenzar otro tratamiento (Baecher-Allan et al., 2018) Como efectos adversos puede presentar supresión de la medula ósea, cardiomiopatía o leucemia entre otras.

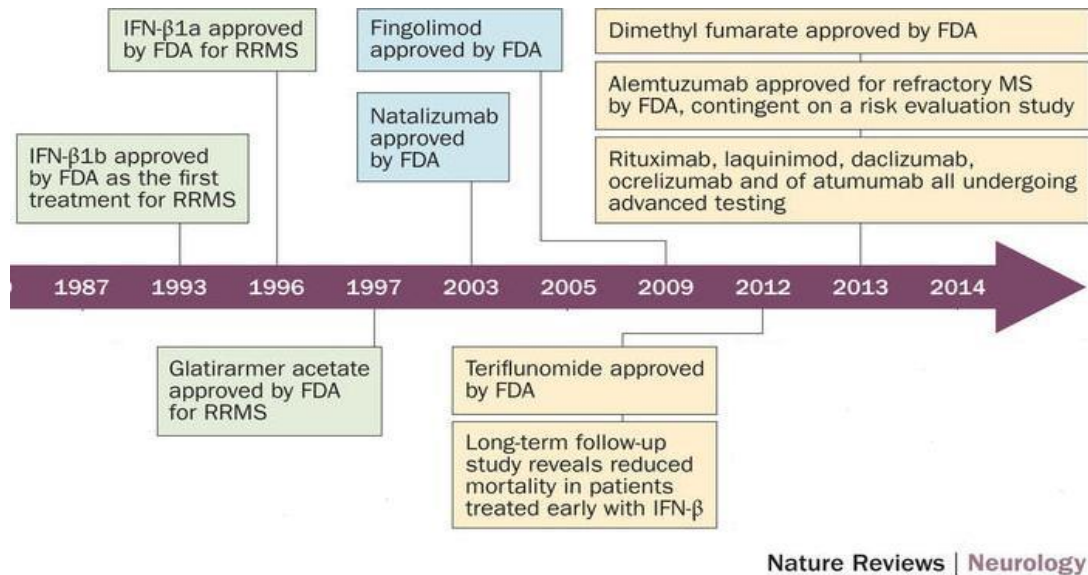


Figura 9. Tratamientos farmacológicos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). Línea temporal de los tratamientos aprobados por la FDA. Tomado de Ransohoff et al., 2015.

4.6.2. Tratamientos y terapias no farmacológicas.

Además de los tratamientos farmacológicos desde hace tiempo la EM se viene tratando con otras terapias no farmacológicas que los complementan. De entre las terapias no farmacológicas convencionales destacan la fisioterapia y el ejercicio físico, y la asistencia social del paciente.

- Fisioterapia y ejercicio físico: es imprescindible que los pacientes con EM la realicen, ya que presenta grandes beneficios tanto a nivel psicológico como a nivel físico, porque además de mejorar el estado general del paciente previene las complicaciones, retrasando así la evolución de la discapacidad producida por la enfermedad (Motl et al., 2011). Además, hay múltiples estudios que han demostrado que un programa de rehabilitación personalizado que incluya ejercicios cardiovasculares puede mejorar la marcha, independientemente del grado de discapacidad del paciente, al cabo de 6 meses (Wens et al., 2015).

- Pedagogía y asistencia social: es importante que la terapia no farmacológica del paciente esté asociada a un programa educativo adecuado que esté adaptado, en todos los ámbitos, al entorno del paciente para poder conseguir que el paciente desarrolle de manera óptima sus capacidades durante la enfermedad (Martínez-Altarriba et al., 2015).

4.7. Nuevos avances en el tratamiento de la EM

Dado que con los tratamientos que se han usado desde hace años no se ha conseguido eliminar la enfermedad ni conseguir una cura para los pacientes, se ha seguido investigando, con la intención de poder hallar algún compuesto o método capaz de suprimir la EM, ya sea una vez establecida o evitando que aparezca. Dentro de los nuevos tratamientos de la EM se encuentran también tratamientos farmacológicos y no farmacológicos

4.7.1. Tratamientos farmacológicos.

De entre los tratamientos farmacológicos de usos más recientes destacan los que a continuación se detallan y básicamente todos van dirigidos a disminuir las alteraciones del sistema inmune encontradas en esta patología.

- **Alemtuzumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado que agota los linfocitos B y T a través del antígeno de superficie CD52 y del sistema del complemento. Se administra por vía intravenosa, mediante dos ciclos separados por al menos 12 meses (Thompson et al., 2018). Aunque reduce la tasa anual de recaídas en pacientes con la forma RR de la enfermedad, tiene algunos efectos secundarios llegando a poder provocar algunas enfermedades autoinmunes sobre todo relacionadas con el tiroides (Baecher-Allan et al., 2018).

- **Daclizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad alfa del receptor IL-2, por lo que previene su señalización, además aumenta la actividad celular de las células natural killers. Reduce la tasa de recaída de la forma RR de la enfermedad, pero puede provocar reacciones adversas cutáneas y toxicidad hepática (Baecher-Allan et al., 2018).

- **Natalizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado, que bloquean las integrinas alfa 4, lo que impide que los linfocitos atraviesen la barrera hematoencefálica. Es un fármaco de administración hospitalaria, que se administra una vez al mes (Thompson et al., 2018). Está indicado como tratamiento en los pacientes que no han presentado eficacia con el uso de interferón beta o acetato de glatiramer. Se ha demostrado que es eficaz en cierto grado, disminuyendo la tasa de recaída anual de pacientes con EM tipo RR, pero que puede presentar algunos efectos secundarios como reacciones a la infusión o la reactivación de algún virus (Baecher-Allan et al., 2018).

- **Ocrelizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra el antígeno de superficie CD20, de los linfocitos B y los agota, de esta manera reduce la presentación de antígenos. Su administración se realiza por vía intravenosa, administrando 4 ciclos con 6 meses

de diferencia entre ellos (Thompson et al., 2018). Disminuye la tasa de recaída de la forma RR de la enfermedad, aunque tiene el riesgo de presentar reacciones a la administración y riesgo de cáncer de mama (Baecher-Allan et al., 2018).

- Cladribina: es un análogo sintético de la desoxiadenosina y actúa disminuyendo los linfocitos B y T, tanto los CD4 como los CD8, ya que induce la apoptosis de linfocitos. Se administra de manera oral mediante dos ciclos con 12 meses de diferencia (Thompson et al., 2018). Reduce la tasa de recaída anual de la forma RR de la EM, pero puede facilitar la aparición de infecciones y linfopenia (Baecher-Allan et al., 2018).

- Compuestos cannabinoides: Parece ser que el sistema endocannabinoide está involucrado en la enfermedad. En algunos estudios preclínicos se ha visto que algunas sustancias cannabinoides, con los receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 asociados eran capaces de reducir síntomas como el temblor y la espasticidad (Baker et al., 2000), así mismo también dieron evidencia de presentar un papel neuroprotector frente a la neurodegeneración encargada de llevar a la enfermedad a la discapacidad crónica. También se ha visto que pueden presentar un papel promotor de la remielinización (Pryce et al., 2003). Además, se ha puesto de manifiesto que la activación selectiva del receptor cannabinoide tipo 2 puede inhibir la respuesta inmune sin causar muerte celular. Se diferencia entre la participación de cada tipo de receptor, puesto el tipo 1 media la espasticidad sobre todo, y el tipo 2 se encarga de eliminar las respuestas inmunes exageradas. Por lo tanto, el papel neuroprotector y antiinflamatorio de los endocannabinoides está demostrado, tanto en estudios ex vivo, como in vivo (Loría et al., 2010). Debido a que en muchos de los estudios se ha obtenido el resultado positivo del papel neuroprotector y neuromodulador de los cannabinoides, se han llevado a cabo pruebas con múltiples preparaciones de cannabinoides, tanto naturales como sintéticos, para ver la eficacia y los riesgos que supondría administrárselos a pacientes con EM. Estas preparaciones podrían tomarse de diversas formas, por vía oral, en té o sublingual. El inconveniente que se presenta es que la composición de estas preparaciones es muy variada en la naturaleza, haciendo que los resultados de los estudios clínicos no puedan compararse o que no puedan evidenciar los beneficios de los cannabinoides con respecto a la mejoría de la EM. Pero, incluso con estas limitaciones, debido a que los pocos estudios clínicos bien realizados presentan resultados positivos, con efectos adversos leves (mareos, sueño y desorientación), en algunos países se ha aprobado el Nabiximol como único fármaco derivado del cannabis para controlar la espasticidad y dolor neuropático que produce la EM (Valerio et al., 2018).

●Melatonina: es una neurohormona que se sintetiza en la glándula pineal y en otros tejidos y sus receptores se expresan sobre los linfocitos T, linfocitos B y monocitos (Lin et al., 2013). Una serie de estudios han demostrado que la melatonina tiene un importante papel en la modulación de la respuesta inmune, así como se ha comprobado que, en múltiples enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentra el EM, la melatonina se encuentra disminuida (Natarajan et al., 2012). Se sabe que la melatonina tiene propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras en tejidos con hipoxia e inflamación crónica, como en la EM, además de ser un potente agente antioxidante, optimizador de la fosforilación oxidativa mitocondrial e inductor de antioxidantes endógenos (Nelson y Demas, 1997). Esta molécula induce la expresión del factor de transcripción represor Nfil3, lo que bloquea la diferenciación de los Linfocitos Th17 y potencia la generación de células protectoras, por lo que se piensa que su administración en pacientes con EM podría suponer un efecto beneficioso, aunque no se ha demostrado que en modelos in vivo sea así (Farez et al., 2015).

●Toxinas animales: El uso de toxinas animales en el tratamiento de la EM también está en auge. Las toxinas más importantes que se están investigando son las que a continuación se mencionan:

▪Shk: es la toxina de una anémona, que bloquea la activación de los linfocitos T patógenos mediante la acción inhibitoria de los canales de potasio Kv1.3, gracias a lo cual se han demostrado efectos beneficiosos para la EM en estudios con animales (Norton et al., 2004).

▪Kaliotoxina: es una toxina presente en el veneno de los escorpiones, que también es capaz de inhibir la activación de los canales de potasio Kv1.3, por lo cual inhibe la activación de los linfocitos T que intervienen en la EM. Hay estudios que respaldan los resultados positivos del uso de esta toxina en la EM (De Souza et al., 2018).

▪Batroxobin: es la toxina presente en el veneno de algunas especies de víboras. Este veneno es capaz de convertir el fibrinógeno en una forma insoluble que no pueda llegar al cerebro y provocar daño neurológico (De Souza et al., 2018). Hay evidencias de que el uso de esta toxina puede prevenir parte del daño neuronal que se causa en la EM, ya que en pacientes con EM se ha observado que presentan un depósito de fibrinógeno en los sitios con lesiones de EM (Adams et al., 2004).

▪Veneno de abeja: también está siendo investigado como un posible remedio contra la EM puesto que en estudios preclínicos ha presentado una disminución de los síntomas de la

enfermedad (Karimi et al., 2012). También se ha observado que disminuye las células proinflamatorias, reduce la fatiga y mejora las funciones motoras (De Souza et al., 2018).

4.7.2. **Tratamientos no farmacológicos.**

- **Trasplante de células madre hematopoyéticas:** el uso de células madres para el tratamiento de la EM está en sus primeros estadios. Así, se han podido documentar casos de mejoría tras una primera sesión de quimioterapia seguida por un trasplante de médula ósea autólogo (Martino y Pluchino, 2006). Esto es bastante interesante para tratar la EM ya que se caracteriza por una pérdida de mielina mediada por el sistema inmune, y de este modo podrían insertarse con el trasplante, en las lesiones, nuevas células formadoras de mielina. Este proceso hoy día es una terapia experimental y se utiliza solo en las formas PS y RR de la EM, porque es una técnica muy invasiva y bastante peligrosa, de la que se tiene que probar aún que ofrece más beneficios para el paciente que factores negativos (Muraro y Bielekova, 2007).

- **Estimulación magnética transcraneal:** es una técnica neuroestimuladora y neuromoduladora, que presenta consecuencias en el comportamiento y presenta potencial terapéutico (Rossi et al., 2009). La técnica se basa en la estimulación de la corteza motora humana a través de un campo magnético pulsado, que será capaz de modificar la excitabilidad cortical, aumentándola o disminuyéndola, según los parámetros de estimulación. Aunque aún no hay demasiados estudios sobre el uso de esta técnica como tratamiento para la EM, se ha visto que el uso de esta técnica juntamente con una terapia farmacológica adecuada es capaz de reducir de forma bastante significativa la fatiga, la depresión, la disfunción urinaria y los trastornos motores (Palm et al., 2014). El inconveniente es que algunos de estos estudios presentan ciertas limitaciones, y es por eso por lo que es necesario seguir investigando esta línea terapéutica. Así mismo se ha visto que esta técnica no invasiva también presenta mejoras en el rendimiento cognitivo de pacientes con EM, por lo tanto, es adecuado pensar que esta técnica, ya sea bien sola, o combinada con otros tratamientos, puede ser considerada un importante avance para tratar la EM (Chiaravallotti et al., 2015).

5. CONCLUSIONES

1. La EM es la primera de las patologías causantes de discapacidad en el adulto joven, por lo tanto, provoca un gran impacto socioeconómico.
2. La etiología y patogenia de esta enfermedad no es del todo conocida, aunque parecen estar implicados mecanismos de origen genético y ambiental que conducirían a alteraciones en el sistema inmune y al desarrollo de procesos inflamatorios que llevaría a la desmielinización de los axones del SNC.
3. Hoy en día no existe un tratamiento eficaz contra la EM ya que como mucho lo único que se consigue es retrasar los episodios y/o disminuir su intensidad, como por ejemplo con los fármacos usados hoy en día, entre los que destaca el interferón beta. Tampoco existen tratamientos preventivos.
4. La mayoría de los tratamientos farmacológicos que se están probando en la actualidad, aunque presentan mejoras en su evolución, presentan muchos efectos secundarios.
5. De entre todos los tratamientos farmacológicos que se encuentran en fase de investigación el Nabiximol y la Melatonina son los que parecen que presentan mejores resultados y menores efectos secundarios.
6. El trasplante de células madres hematopoyéticas como terapia no farmacológica de esta enfermedad está en vías de investigación y aunque parece ser eficaz todavía se encuentra en una fase muy preliminar.
7. En general, es necesario seguir realizando investigaciones acerca del origen y patogenia de la EM, al igual que aumentar el número de ensayos clínicos para el tratamiento de esta enfermedad ya que su incidencia va en aumento y es una enfermedad altamente incapacitante.

6. BIBLIOGRAFÍA

Adams R A, Passino M, Sachs B D, Nuriel T, Akassoglou K. Fibrin mechanisms and functions in nervous system pathology. *Mol. Interv.* 2004; 4: 163–176.

Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Garcia-Merino A, de Sa J, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among european economic area populations, 1985–2009: the framework for monitoring. *Bmc neurol.* 2013; 13:58.

Almeida R, Lyons D. On Myelinated Axon Plasticity and Neuronal Circuit Formation and Function. *The Journal of Neuroscience.* 2017; 37(42):10023–10034

Aubourg P. Axons needs glial peroxisomes. *Nature genetics.* 2007; 39: 936.938

Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *J. Neuroimmunol.* 2005; 167: 215-218.

Baecher-Allan C, Kaskow B J, Weiner J L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018; 97(4): 742-768.

Baker D, Pryce G, Croxford J L, Brown P, Pertwee R G, Huffman J W et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000; 404: 84–87.

Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007; 6(10): 887-902.

Bermejo P, Blasco M, Sánchez L, García M. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. *Medicine.* 2011; 10: 5079-5086.

Bermel R A, Rae-Grant A D, Fox R J. Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy. *Mult Scler.* 2010; 16: 1335–40.

Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014; 83: 1022–24.

Charil A, Filippi M. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007; 259(1–2):7–15.

Chiaravalloti N D, Genova H M, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Frontiers in Neurology.* 2015; 6: 67.

- Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(1):76-86.
- De Souza J M, Goncalves B D C, Gomez M V, Vieira L B, Ribeiro F M. Animal Toxins as Therapeutic Tools to Treat Neurodegenerative Diseases. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:145.
- Dendrou C, Fugger L, Friese M. *Nature Reviews Immunology.* 2015; 15: 545–558.
- Dobson R, Kuhle J, Middeldorp J, Giovannoni G. Epstein-Barr–negative MS: a true phenomenon? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017; 4: 318.
- Farez M F, Mascanfroni I D, Méndez-Huergo S P, Yeste A, Murugaiyan G, Garo L P et al. Melatonin Contributes To The Seasonality Of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell.* 2015; 162(6): 1338–1352.
- Fernández O, Fernández V E, Guerrero M. *Esclerosis Múltiple.* Madrid: Mc Graw-Hill. 2003
- Filli L, Zörner B, Kapitza S, Reuter K, Lörincz L, Weller D et al. Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 88: 832–41.
- Franklin R, Ffrench-Constant C. Regenerating CNS myelin — from mechanisms to experimental medicines. *Nature Reviews Neuroscience.* 2017; 18: 753–769.
- Hagemeyer K, Bruck W, Kuhlmann T. Multiple sclerosis-Remyelination failure as a cause of disease progression. *Histology and Histopathology.* 2012; 27:277-287.
- Hammond S R, English D R, McLeod J G. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain.* 2000; 123: 968 –974.
- Hemmer B, Archelos J, Hartung H. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience.* 2002; 3: 291–301.
- Hemmer B, Pinilla C, Gran B, Vergelli M, Ling N, Conlon P et al. Contribution of individual amino acids within MHC molecule or antigenic peptide to TCR ligand potency. *J. Immunol.* 2000; 164: 861–871.
- Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 198–209.

Hulter B M, Lundberg P O. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995; 59, 83-86.

Ira S. *Fisiología Humana*, 7a ed. McGraw-Hill. Madrid. 2003.

Karimi A, Ahmadi F, Parivar K, Nabiuni M, Haghghi S, Imani S et al. Effect of honey bee venom on lewis rats with experimental allergic encephalomyelitis, a model for multiple sclerosis. *Iran. J. Pharm. Res*. 2012; 11: 671–678.

Kiernan J A, Rajakumar N. *El sistema nervioso humano: una perspectiva anatómica*. 10ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer; 2014.

Lin G, Huang S, Chen S, Wang C. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2013; 14: 11742—66.

Loría F, Petrosino S, Hernangómez M, Mestre L, Spagnolo A, Correa F et al. An endocannabinoid tone limits excitotoxicity in vitro and in a model of multiple sclerosis. *Neurobiol. Dis*. 2010; 37, 166–176.

Martinez-Altarriba M C, Ramos-Campoya O, Luna-Calcaño I M, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2015; 41(6): 324-328

Martino G, Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat. Rev. Neurosci*. 2006; 7: 395-406.

Matarese G, Carrieri P B., Montella S, De Rosa V, La Cava A. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(8): 455–61.

McFarland H F. The B cell-old player, new position on the team. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 664-665.

McFarland H F, Martin R, McFarlin D E. *Influencia genética en la esclerosis múltiple*. Madrid EDIMSA. 2000

McFarlin D E, McFarland H F. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1982; 307:1183-8, 1246-51.

Mielcarz D W, Kasper L H. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(4).

Miller A E. Where will we be in 2020? *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011; 78:268–279.

Miller D H, Leary S.M. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 903-12.

Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):518-24.

Motl R W, Sandroff B M, Benedict R H. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: Developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler.* 2011; 17: 1034-40.

Munger K L, Zhang S M, O'Reilly E, Hernán M A, Olek M J, Willett W C et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62:60–65.

Muraro P A, Bielekova B. Emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:676-692.

Natarajan R, Einarsdottir E, Riutta A, Hagman S, Raunio M, Mononen N et al. Melatonin pathway genes are associated with progressive subtypes and disability status in multiple sclerosis among Finnish patients. *J Neuroimmunol.* 2012; 250(1–2): 106–10.

Nelson R J, Demas G E. Role of melatonin in mediating seasonal energetic and immunologic adaptations. *Brain Res Bull.* 1997; 44(4):423-30.

Norton R S, Pennington M W, Wulff H. Potassium channel blockade by the sea anemone toxin ShK for the treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11, 3041–3052.

Orton S M, Herrera B M, Yee I M, Valdar W, Ramagopalan S V, Sadovnick A D et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 932–36.

Palm U, Ayache S, Padberg F, Lefaucheur J P. Noninvasive brain stimulation therapy in multiple sclerosis: a review of tDCS, rTMS and ECT results. *Brain Stimulation.* 2014; 7(6): 849–854.

Plantone D, De Angelis F, Doshi A, Chataway J. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs.* 2016; 30: 517–526.

Pryce G, Ahmed Z, Hankey D J, Jackson S J, Croxford J L, Pocock J M et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain.* 2003; 126: 2191–2202.

Rainer E, Thomas B, Reindl M. Multiple Sclerosis – Established and Novel Therapeutic Approaches. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 2010; 10: 3-15.

Ransohoff R M, Hafler D A, Lucchinetti C F. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nature Reviews Neurology.* 2015; 11: 134–142.

Rerndon R M. Why secondary progressive multiple sclerosis is a relentlessly progressive illness. *Archives of Neurology*. 2002; 59: 301-304.

Rodríguez J F. Esclerosis múltiple: una enfermedad degenerativa. *Cuadernos del Tomás*. 2012; 4: 239-258.

Rossi S, Hallett M, Rossini P M, Pascual-Leone A and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009; 120(12): 2008–2039.

Silverthorn D U. *Fisiología Humana: un enfoque integrado*. 6a ed. México: Médica Panamericana; 2014.

Smith K J. Axonal protection in multiple sclerosis—a particular need during remyelination? *Brain*. 2006; 126: 3147–3149.

Stefan N, Wolfgang B. Advances in multiple sclerosis research in 2009. *J neurol* 2010; 257:1590–1593.

Svendsen K B, Jensen T S, Overvad K, Hansen H J, Koch-Henriksen N, Bach F W. Pain in patients with multiple sclerosis. A population-based study. *Archives of Neurology*. 2003; 60: 1089-1094

Thompson A, Baranzini S E, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018; 391(10130): 1622-1636.

Turkoski B. Your client has multiple sclerosis: understanding the challenge. *Orthop Nurs*. 2013; 32(1): 45-50.

Uria D F. HLA y esclerosis múltiple. *Estudios en la población Española*. *Rev neurol*. 2000; 31(11):1066-1070.

Valerio C, Van der Stelt M, Centonze D, Maccarrone M. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress in Neurobiology*. 2018; 160: 82–100

Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D et al. High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015; 10(9):e0133697.

Whitaker J N, Mitchell G W. Características clínicas de la esclerosis múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F., Tourtellotte, W.W. Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas. (pp. 3-19) 1ª edición. Madrid: EDIMSA; 2000.

Zhang J, Hutton G, Zang Y. A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. Clin. Ther. 2002; 24: 1998-2021.

Zorzón M, Zivadínov R, Nauselli D, Ukmar M, Bratina A, Tommasi M A et al. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2002; 9, 491-496.

